

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten
und dem Kariesforschungsinstitut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Über die Einwirkung von Tetracyclin auf das
Wachstum der Rattenincisivi in Abhängigkeit
verschiedener Applikationsintervalle und
unterschiedlicher Dosierung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Wilhelm Schirmer
Zahnarzt
aus Überlingen/Bodensee

Mainz 1973

1974

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
und dem Kariesforschungsinstitut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ÜBER DIE EINWIRKUNG VON TETRACYCLIN AUF DAS WACHSTUM
DER RATTENINCISIVI IN ABHÄNGIGKEIT VERSCHIEDENER
APPLIKATIONSINTERVALLE UND UNTERSCHIEDLICHER DOSIERUNG

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Wilhelm Schirmer
Zahnarzt
aus Überlingen/Bodensee

Mainz 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr.Dr.W. Ketterl
Referent: Professor Dr.Dr.M. Herrmann
Korreferent: Professor Dr.Dr.W. Ketterl

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Februar 1974

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung	1
II. Tetracyclin und seine Derivate	3
III. Über die tetracyclinbedingten Nebenwirkungen auf den Makroorganismus unter besonderer Berücksichtigung der Mineralisation des Zahnsystems	
a. Allgemeine Nebenwirkungen	5
b. Inkorporation von Tetracyclin in Knochen und Zähnen	6
c. Spezielle Nebenwirkungen auf die Entwicklung der Zähne	8
IV. Ziel der Arbeit	18
V. Eigene Versuche	
a. Versuchsanordnung	21
b. Statistische Auswertungsmethode	28
c. Ergebnisse	35
VI. Diskussion	40
VII. Zusammenfassung	47
VIII. Literaturverzeichnis	48



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Fast alle Arzneimittel rufen nicht nur die für die Therapie erwarteten Wirkungen, sondern auch eine Reihe von meist unerwünschten Effekten hervor.

Auch von Pharmaka der Tetracyclinreihe sind vielfach Nebenwirkungen bekannt geworden. Im Falle der unphysiologischen Pilzbesiedelung des Darmes führten diese sogar zu sogenannten "Arzneimittelkrankheiten".

In der vorliegenden Arbeit sollen die Auswirkungen der Tetracyclin-Medikation auf das permanente Wachstum des Rattenschneidezahnes untersucht werden. Die Pharmakokinetik hat für dieses Medikament eine Speicherfunktion des Skelett- und Zahnsystemes nachgewiesen, das Störungen in der Entwicklung der Zähne vermuten läßt.

Ausgehend davon, den Wirkungsmechanismus von Tetracyclin und seine Einlagerung im verkalkenden Gewebe darzustellen, wird auf eine Reihe bisher erkannter Einflüsse speziell auf das Zahnsystem hingewiesen.

Lassen sich Anatomie, Morphologie und Funktion des Rattenschneidezahnes auch nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen, so sind doch Aufbau der Grundsubstanz von Schmelz und Dentin vergleichbar.

Besondere Kritik wurde den in der Literatur beschriebenen Einwirkungen auf die Mineralisation zuteil, weichen doch Beobachtungen einiger Autoren stark voneinander ab.

Durch regelmäßiges Messen des Zahnwachstums in bestimmten Zeitintervallen soll untersucht werden, ob Tetracyclin in unterschiedlicher Dosierung die Mineralisation beeinflusst.

Verminderte physikalische Eigenschaften hätten erhöhte Abrasion und somit beschleunigtes Wachstum zur Folge.

II. TETRACYCLIN UND SEINE DERIVATE

Alle sieben zur Zeit gebräuchlichen Tetracyclinarten werden zu einer Gruppe zusammengefaßt und verstehen sich als halbsynthetisch oder rein biosynthetisch hergestellte Abkömmlinge des 1947 von D u g g a r aus dem Strahlenpilz *Streptomyces aureofaciens* isolierten Chlortetracyclin.

Sie zählen zu den Breitspektrumantibiotika und zeichnen sich durch relativ geringe Toxizität aus. Außer *Bact. proteus vulgaris* und *pseudomonas aeruginosa* sind Tetracycline wirksam gegen alle in der Humanmedizin auftretenden Erregerarten.

Ihre Wirkung ist in den mit therapeutischen Dosen erreichbaren Konzentrationen nur bakteriostatisch, und zwar besser auf Keime im Wachstumsstadium als auf solche im Ruhezustand (H e l w i g , 1970). Nach K u s c h i n s k y und L ü l l m a n n (1972) beeinträchtigen die Tetracycline die Proteinsynthese, indem sie die biochemische Anlagerung der Transfer-RNS an den Messenger-RNS-Komplex verhindern.

Doch nicht allein auf ärztlichem Gebiet kommen Antibiotika vermehrt zur Anwendung. So ist man in der Veterinärmedizin dazu übergegangen, neben therapeutischen Gaben auch in der Intensivhaltung von Schweinen und Geflügel geringe Spuren von Tetracyclinen dem Mastfutter beizugeben. Damit wird außer besserer Aufzucht eine beschleunigte Gewichtszunahme garantiert.

Daneben werden in den letzten Jahren Tetracycline speziell zur Konservierung von Lebensmitteln und schließlich zur Ungezieferbekämpfung verwandt.

Die stets zunehmende Bedeutung der Antibiotika geht am ehesten aus einer Mitteilung der Weltgesundheitsorganisation hervor, nach der 1958 diese Medikamentengruppe mit der Hälfte des Wertes an der gesamten pharmazeutischen Weltproduktion beteiligt war (W a g n e r , 1960).

Trotz dieser ungeheuren Ausweitung der Anwendungsmöglichkeiten der Antibiotika darf ein Aspekt nicht übersehen werden. Sowohl der Verzehr der mit Tetracyclin präparierten Lebensmittel, als auch indirekt die Ungezieferbekämpfung bringen es mit sich, daß dem Organismus ständig geringe Mengen Antibiotika zugeführt werden. Dieser Umstand hat eine stete Resistenzminderung gegenüber pathogenen Keimen zur Folge.

Ein 1971 in Hamburg-Harburg durchgeführter mikrobiologischer Versuch ergab, daß nur noch 50 % von 3000 getesteten Bakterienstämmen mit Tetracyclin und Streptomycin angegangen werden konnten.

K u s c h i n s k y (1972) weist daraufhin, daß ein großer Teil der Staphylokokken bereits resistent gegen Tetracyclin sei.

Die Gefahr eines Infektionswandels sowie kontinuierliche Allergisierung bzw. Sensibilisierung lassen u.U. ernste, meist spät erkannte Komplikationen befürchten.

III. ÜBER DIE TETRACYCLINBEDINGTEN NEBENWIRKUNGEN AUF DEN MAKROORGANISMUS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER MINERALISATION DES ZAHNSYSTEMS

a. Allgemeine Nebenwirkungen

Seit Einführung der Tetracycline und seiner Abkömmlinge als Antibiotika in die klinische Therapie sind neben unbestreitbaren Erfolgen bei bakteriostatischer Infektabwehr vielfach Nebenwirkungen aufgetreten.

In ca. 1 % der behandelten Fälle hat D o w l i n g (1955) wohl als erster allergische Affektionen beobachtet.

Von Photosensibilisierung, Lockerung und Verfärbungen von Fingernägeln berichtet D e V e r b e r (1962).

Tetracycline reizen die Schleimhäute des Magen-Darmkanals. Sie hemmen die Wirkung der Fermente des Darmes und des Pankreas und beeinträchtigen die Flora von Mund, Darm und Vagina durch ihre bakteriostatische Wirkung. Pathogene Bakterien, Hefen und Pilze, die normalerweise durch die autochthonen Bakterien gehemmt werden, können sich ansiedeln. Von seltenen Infektionen mit u.U. septischem Verlauf nach Tetracyclinbehandlung spricht K u s c h i n s k y (1972).

F r i m p t e r et al. (1963) und D r a p k i n (1965) erwähnen vereinzelt Symptome des Aminosäurediabetes nach Gabe überalterter und zitronensäuregebundener Tetracycline infolge toxischer Tubuluschädigung.

Bei Säuglingen, seltener auch bei Erwachsenen kann sich unter der Tetracyclinbehandlung eine reversible intrakranielle Drucksteigerung ("Pseudotumor cerebri") entwickeln, K o c h - W e s e r und G i l m o r e (1967).

Darüberhinaus erkannten F i l i p p i und M e l a (1957) bei ihrer Untersuchung an Mäusen und 1959 B e v e l a n d e r et al. an Sanddollar-Larven und Hühnerembryos vorübergehende Wachstumsverzögerung bei extrem hohen Dosen während der intra- und extrauterinen Entwicklung.

Nach Absetzen des Medikamentes wird dieser Zustand nach C o h l a n et al. (1963) und später durchgeführten Experimenten an Laborationstieren von B e v e l a n d e r (1964) wieder ausgeglichen.

P e p p e r et al. (1953) dagegen konnte zeigen, daß geringe Gaben von Tetracyclin eher einen wachstumsstimulierenden Effekt bewirken.

b. Inkorporation von Tetracyclin in Knochen und Zähnen

Für das Verständnis der Einwirkungen von Tetracycline auf Mineralisation und Kalzifikation des Zahnsystems sind vorallem die Erkenntnisse der biochemischen Bindung und der Pharmakokinetik von Bedeutung. Sie geben Auskunft über Transportmechanismus, Verteilung und Verweildauer des Medikamentes im Organismus.

R e g n a et al. erkannte schon 1951 und 1953 A l b e r t und 1956 A l b e r t et al. die Fähigkeit der Tetracycline mit metallischen Kationen

(Mg, Sr, Fe, Cu und Ca) Chelate zu bilden.

Das mit Calcium gebildete Chelat nimmt wie das Calcium selbst an gleichzeitig ablaufenden Mineralisationsvorgängen teil. Die bleibende Tetracyclineinlagerung im Hartgewebe ist mit dem Mineralisationsvorgang gekoppelt, U r i s t und I b s e n (1963), S u g a (1965) und E g e r et al. (1965).

Bei vergleichenden Untersuchungen über Tetracyclin und Ca^{45} konnten C z i t o b e r und J e s s e r e r (1965) nachweisen, daß deren Ablagerung prinzipiell an gleicher Stelle erfolgt.

Lediglich unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeiten der verschieden großen Moleküle führen zu geringen Abweichungen, U r i s t und I b s e n (1964). Die Tetracyclineinlagerung erfolgt sowohl im Knochen als auch in den Zähnen selektiv und ist abhängig von der Verabreichungsdauer, sowie der Quantität des während der Applikationszeit neugebildeten Hartgewebes.

Wie oben angeführt, geht Tetracyclin eine Chelat-Verbindung mit Calcium ein. Auf diesem Mechanismus beruht der Speichereffekt der Tetracycline in Knochen und Zähnen. Sie fluoreszieren im UV-Licht (Absorptionsmaximum bei 270 nm) goldgelb.

Da die Tetracycline ihre gelbe Fluoreszenz auch nach Ablagerung beibehalten, gelingt ihr Nachweis mit Hilfe der UV-Mikroskopie.

c. Spezielle Nebenwirkungen auf die Entwicklung
der Zähne

Erst acht Jahre nach Einführung der Tetracycline in die klinische Therapie beschrieben 1956

S c h w a c h m a n n und S c h u s t e r Zahnverfärbungen bei Kindern, die über einen längeren Zeitraum wegen Mucoviscidose mit Tetracyclin behandelt worden waren.

Im gleichen Jahr veröffentlichte A n d r é seine Untersuchungen über Ablagerung und Lokalisation von Tetracyclin in Skelett, Knochen und Zähnen. Besonders die Anwesenheit des Medikamentes in der Zahnpulpa war ihm aufgefallen.

Seitdem beschäftigen sich eine Vielzahl von wissenschaftlichen Arbeiten mit Zahnveränderungen nach Tetracyclin-Anwendung. Neben Verfärbung, Hypoplasien und Schmelzdefekten wird von Minderverkalkung der Zahnhartsubstanz berichtet.

Es sei mir gestattet hier nur einige Autoren zu nennen, die sich im wesentlichen mit den sichtbaren Zahnschädigungen durch Tetracycline befassen.

W a l l m a n n und H i l t o n (1962),
H e r r m a n n (1965), E g e r et al. (1965),
S t ü b e n und K n o t h e (1965), K e i l
(1967), F e s s e l e r (1968) und
A n t a l o v s k a (1970).

Werfen Verfärbung der Zähne nach Tetracyclingaben vornehmlich ästhetische Fragen auf, so bedeutet ein Einfluß auf den molekularen Aufbau der Grundsubstanz von Schmelz und Dentin zu Zeiten der

Mineralisation Veränderung der Morphologie des Zahnes mit tiefgreifenden funktionellen Konsequenzen.

K e l l y und B u y s k e (1960) forschten nach dem Verbleib injizierten Tetracyclins im Organismus. Sie fanden nach 24 Std. annähernd 90% des Medikamentes eliminiert, der Rest war offensichtlich in Knochen und Zähnen retiniert.

Untersuchungen von A n t a l o v s k a et al. (1968) hatten den Tetracyclinegehalt von Blut und Pulpa zum Inhalt. 30 junge erwachsene Ratten erhielten pro Kilogramm Körpergewicht 50 bzw. 250 mg einmalig Tetracyclin subcutan injiziert. Während das Arzneimittel nach 24 Std. aus dem Blut eliminiert war, konnte es noch nach 48 Std. bei niedriger und nach 96 Std. bei hoher Dosierung nachgewiesen werden.

Damit scheint die besondere Blutversorgung der Zahnpulpa mit ihrem charakteristischen Gefäßsystem für eine längere Verweildauer verantwortlich zu sein.

Die Ausbreitung der Fluoreszenz im Dentin rings um die Pulpahöhle läßt F r e r k (1964) ebenfalls eine direkte Beziehung zwischen der Lokalisation der Ablagerung und der Blutzufuhr zum Zahn vermuten.

B e v e l a n d e r et al. (1961) berichteten, daß eine tägliche Verabreichung von 5 mg Tetracyclin pro kg Körpergewicht an aufeinanderfolgenden Tagen an 14 Tage alten Ratten Fluoreszenzbänder in Schmelz und Dentin hervorruft. Wesentlich an dieser Arbeit ist der Hinweis, diese Bänder seien weniger mineralisiert.

Bestätigt wird er durch Beobachtungen an den Zähnen wachsender Ratten von `G r o n und J o h a n n e s s e n (1961). Die Verabreichung von 10 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin führte zum Auftreten von nachweislich hypomineralisierter fluoreszierender Bänder.

W a l l m a n n und H i l t o n prüften 1962 das Krankengut von 64 mit Tetracyclin behandelten Kindern. Anlässlich einer nach zwei Jahren durchgeführten Nachuntersuchung waren bei 46 von 50 dieser Kinder neben den schon erwähnten Verfärbungen in vielen Fällen Schmelzhypoplasien aufgetreten. Die gleichermaßen kariesanfälligeren pigmentierten Bezirke der Zähne führten sie als Folge der Tetracyclin-Therapie auf die Anwesenheit wenig mineralisierten Schmelzes zurück.

A n t a l o v s k a (1964) trug dazu bei, unterschiedliche Einwirkungen verschiedener Tetracyclinarten aufzuzeigen. Sie injizierte drei jungen Hunden aus einem Wurf je ein Antibiotikum. Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin wurden intramuskulär in Tagesdosen von 50 mg/kg Körpergewicht verabreicht; deren Wirkung auf die Zähne mittels Fluoreszenz-Mikroskopie miteinander verglichen.

Der Reihenfolge entsprechend fand sie die Intensität der Fluoreszenz abnehmend von Oxy- über Chlor- zu Tetracyclin.

Die bis dahin beobachteten Schmelzhypoplasien konnte A n t a l o v s k a nicht bestätigen und führt diese Erscheinung auf die Krankheit zurück, deretwegen das Medikament gegeben worden war.

"Ihre Versuchsergebnisse zeigen vielmehr, daß die Pigmentation der Zähne mit keiner Gewebeschädigung verbunden sei."

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch R ö m e r (1966). Selbst bei relativ hohen Dosen, die er mit 20 mg pro 100 g Körpergewicht angibt, findet er in seinem Versuch mit Meerschweinchen keinen Anhalt auf Hypokalzifikation.

Durch Bestimmung des DMF-Indexes bei 110 fünfjährigen Kindern, die im ersten Lebensjahr mit Tetracyclin (durchschnittliche Gesamtdosis 196,9 mg/kg parenteral bzw. 260,6 mg/kg Gewicht per os) behandelt wurden, konnte A n t a l o v s k a (1970) das Ergebnis ihrer 1964 veröffentlichten Arbeit revidieren. Neben Kalzifikations- und Mineralisationsstörung stellte sie unterschiedlich ausgeprägte Schmelzhypoplasien bei gleichzeitig erhöhter Kariesanfälligkeit fest.

Die Intensität der Veränderung an wachsenden Zähnen durch Tetracyclin-Applikation ist nach dieser Autorin abhängig von der Menge des in Wachstumszonen retinierten Antibiotikums.

Diese wird bestimmt:

- von der Gesamtdosis
 - von dem Tetracyclinpräparat
 - von der Entwicklungsperiode der Gewebe,
- außerdem vom Allgemeinzustand und der Grundkrankheit des Kindes.

Nachdem auch S u g a (1965) in seinen Untersuchungen über den Mineralisationsgrad von Meerschweinchen-dentin mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie feststellte, daß das Übergangsdentin "einen bemerkenswert geringeren Mineralisationsgrad" aufweist, darf angenommen werden, daß Tetracycline einen negativen Einfluß auf die Entwicklung der Zahnhartsubstanz ausüben.

B e v e l a n d e r faßt die bis 1964 bekannten Ergebnisse der Tetracyclinauswirkungen auf Mineralisation und Wachstum von Knochen und Zähnen zusammen.

Die wichtigsten Fakten sind demnach:

1. die Einlagerung von Tetracyclinen in wachsende Knochen, Zähne und andere in der Mineralisation begriffene Strukturen
2. das Medikament wird für unbestimmte Zeit zurückgehalten, wobei es entweder solange vorhanden ist, bis die Struktur resorbiert und wieder aufgebaut ist oder dauernd vorhanden bleibt, wie in einem Zahn
3. eine Hemmung der Mineralisation tritt ein, wenn genügend hohe Dosen verabreicht werden.

Vor allem konnte B e v e l a n d e r das Auftreten pigmentierter, mißgebildeter, hypoplastischer und kariesanfälliger Zähne bei Kindern mit der Tetracyclin-Therapie in einen kausalen Zusammenhang bringen.

Allerdings fehlten bis dahin noch aufklärende Untersuchungen über den Einfluß der Tetracycline

auf den Mineralisationsvorgang selbst und den daraus resultierenden morphologischen Abweichungen. Ebenso standen Prüfungen der physikalischen Eigenschaften der in Verbindung mit Tetracyclinen gebildeten Hartsubstanzen noch aus.

Erst Eger et al. wurden wahrscheinlich durch ihre Feststellung, daß die Tetracycline eine Gefügestörung mit unregelmäßiger Lagerung der Apatitkristalle bewirken, veranlaßt, deren physiologische Folgen am Rattenschneidezahn aufzuzeigen. Dieser wächst permanent und wird permanent abradieret.

Oben genannte Autoren applizierten 10 der 30 im Versuch befindlichen weiblichen Ratten mit einem Anfangsgewicht von durchschnittlich 70 g zweitägig 30 mg/kg Körpergewicht Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (REVERIN) intravenös. Nach vier Wochen wurde das Längen- und Breitenwachstum der Nagezähne des Oberkiefers der getöteten Tiere gemessen. Sie bedienten sich der Röntgenkontaktaufnahme; Längen und Breiten wurden mittels einer Schieblehre abgegriffen.

Bei einer Verdickung der Schneidezähne um durchschnittlich 8 % beobachteten sie ein um 5 % verringertes mittleres Längenwachstum.

Während die Breitenzunahme als Folge des wachstumsfördernden Tetracyclins zu betrachten sei, führten sie den gegenüber der Kontrollgruppe verkürzten Nagezahn auf die durch Antibiotika bedingte Mineralisationsstörung zurück. "Die Zahnschmelze ist offenbar weniger widerstandsfähig und deshalb der

Abnutzung stärker ausgesetzt, so daß sich der Zahn verkürzt."

Ebenso stellten sie eine Längenzunahme der Femora bei behandelten Tieren gegenüber den Vergleichstieren fest.

S t ü b e n und K n o t h e (1965) beurteilten dagegen das Längenwachstum der unteren Incisivi.

Nachdem sie in einem Vorversuch Alizarin als Vitalfarbstoff wegen seiner wachstumshemmenden Wirkung ausschlossen, zogen sie die mechanische Messung an narkotisierten Tieren vor. Leider fehlt die Angabe der Narkose-Medikation.

Zweimal vier männliche Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 380 g erhielten 6- bzw. 4-mal je 25 mg Tetracyclin-hydrochlorid pro kg Körpergewicht intramuskulär in 2- und 4-tägigem Abstand injiziert.

Bei beiden Gruppen zeigte sich nach der ersten Injektion eine schwache Wachstumsverzögerung, die im weiteren von einer deutlich sichtbaren Wachstumssteigerung abgelöst wurde.

Der gesamte Wachstumsüberschuß betrug im ersten Versuch 435 μ , im zweiten 254 μ . Dies entspricht einem Zuwachs pro Injektion von 73 μ bzw. 64 μ und pro Versuchstag von 22 μ bzw. 14 μ .

Sie erkannten einen speziell bei kürzeren Applikationsintervallen ausgesprochen stimulierenden Effekt von Tetracyclin auf das Längenwachstum des unteren Rattenschneidezahnes.

Die Morphologie und Physik der Zahnhartsubstanz betreffend, seien noch interessante Ergebnisse der Untersuchungen von S c h a r f (1967) und A n t a l o v s k a (1968) erwähnt.

S c h a r f vermerkt, daß eine Störung des Verhältnisses von Calcium und Phosphat beim Aufbau des Hydroxylapatitkristalles für die Mineralisationsstörung verantwortlich sei. Phosphat werde dabei durch Carbonat, das als amorphe Struktur ins Kristallgitter parakristallin ausgefällt wird, ersetzt. Die Folge ist eine verminderte Härte des Kristalles, die er für den Schmelz mit ein Drittel des physiologischen Wertes angibt.

Von erhöhter Löslichkeit bei Rattenschneidezähnen mit retinierten Tetracyclin-Komplexverbindungen spricht A n t a l o v s k a .

Einige für die vorliegende Arbeit anregende Befunde erbrachten die Untersuchungen von W e h s e (1968). In seinem breit angelegten Experiment beurteilt er die Lokalisation der Tetracyclineinlagerung und die daraus resultierenden Schäden in Schmelz, Dentin, Zement und Zahnhalteapparat von OSBORN-MENDEL Ratten. Chlortetracyclin-Hydrochlorid, in Dosen von 5, 10 und 20 mg/kg Körpergewicht, erhielten neben erwachsenen männlichen Tieren gleichaltrige Muttertiere in Gravidität, sowie in Gravidität und Laktation per os. Deren Jungtiere wurden zu je 15 Tieren einer tetracyclinfreien Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Ein Teil, pro Dosis in Jungtiere, Böcke und Muttertiere unterschieden, wurde nach 4 Wochen ("Jungtiere"), der andere nach ca. 12 Monaten ("Alttiere") getötet.

Die Dünnschliffpräparate von Schneidezahn und Molaren und deren korrespondierenden Alveolarknochen wurden fluoreszenz- und lichtmikroskopisch beschrieben.

Die Beurteilung der Molarenpräparate erwies sich als relativ eindeutig. Sie zeigten je nach Verabreichungsmenge und -dauer verschieden breite, parallel verlaufende Streifen von Tetracyclinfluoreszenz im Dentin. Bei "Jungtieren" stets scharf abgegrenzt, bei "Alttieren" mehr in die Peripherie diffus verlagert.

Des permanenten Wachstums und der steten Abrasion wegen gestaltete sich die Interpretation der Schneidezahnpräparate recht problematisch. Während die Betrachtung der ältesten Dentinschicht im UV-Licht die erwartete, der Schmelz-Dentingrenze parallel verlaufende Fluoreszenz zeigte - bemerkenswerterweise auch noch nach einem tetracyclinfreien Jahr -, deckte das Lichtmikroskop gravierende Veränderungen der Praedentinschicht auf.

Selbst nach 12 Monaten und niedrigster intrauteriner Dosierung konnte W e h s e deutlich eine vergrößerte und unregelmäßig mineralisierte Praedentinzone feststellen, die von einem breiten Streifen Irregulärdentin durchsetzt war. Es läßt auf eine frühzeitige, scheinbar irreparable Schädigung des Keimzentrums des Schneidezahnwachstums schließen und den Verlust der physiologischen Odontoblastenfunktion vermuten. Da auch die Ameloblastenschicht geschädigt

sein könnte, schließt er eine Wachstumsstörung des gesamten Schneidezahnes nicht aus.

Als bisher wohl einmalig beschriebenen Befund weist W e h s e darüberhinaus eine ausgeprägte Parodontitis marginalis progressiva an den Molaren der Versuchstiere nach. Diese wurden über 40 Tage ihrer intrauterinen und postnatalen Entwicklung mit Tetracyclin in hoher Dosierung (20 mg/kg/Tag) behandelt und anschließend ein Jahr tetracyclinfrei gehalten.

Auf das der Ratte entsprechende Alter des Menschen verweisend (12 Rattenmonate = 40 Menschenjahre), mahnt er angesichts der schweren, sich erst spät manifestierenden Schädigung des Zahnhalteapparates zur größten Vorsicht bei prophylaktischer Anwendung der Tetracycline. Schwangeren und Kindern bis zum achten Lebensjahr sollte es daher nicht verschrieben werden.

H e r r m a n n (1969) äußert sich dahingehend, "daß die Wachstums- und Abrasionserscheinungen" des permanent wachsenden Nagetierschneidezahnes "ganz wesentlich durch Dosis und Einwirkungszeit der Tetracycline gestört werden".

Auch bei "Alttieren", die noch 12 Monate nach der Verabreichung weiterlebten, war das Irregulär-dentin in Odontoblasten- und Praedentinschicht je nach gewählter Medikation des Tetracyclins auf das Muttertier feststellbar. Und H e r r m a n n folgert, "daß mit der deutlich erkennbaren Schädigung der Praedentinzone das permanente Zahnwachstum parallel geht, darf wohl angenommen werden".

IV. ZIEL DER ARBEIT

Die in der Literatur teilweise recht unterschiedlich geschilderten Einwirkungen von Tetracyclinen auf Wachstum und Entwicklung der Rattenschneidezähne lassen sich den von W e h s e und anderen Autoren mikroskopisch erhobenen Befunden nur bedingt zuordnen.

Beispielsweise berichtet die Autorengruppe um E g e r von 5 %iger Verkürzung des Nagezahns infolge verminderter Mineralisation nach Tetracyclinverabreichung.

S t ü b e n und K n o t h e wiederum geben einen täglichen Wachstumsüberschuß der Unterkieferincisivi mit 22 μ an (das umgerechnet einer Beschleunigung von ca. 5 % entspräche), der ausschließlich aus der stimulierenden Wirkung des Tetracyclins resultiere.

In vorliegender Arbeit soll daher geprüft werden, inwieweit bisher veröffentlichte Befunde über Tetracyclineinwirkungen auf das Wachstum der sich permanent abradierenden und im selben Verhältnis extrodierenden Schneidezähne sich mit eigenen Ergebnissen - an einem großen Tiermaterial gewonnen - decken, abweichen, oder ob neue Aspekte zu berücksichtigen sind.

An dieser Stelle darf daran erinnert werden, daß die anatomisch-morphologische Voraussetzung des permanent wachsenden Schneidezahnes der Nagetiere in einem weit distal, im Unterkiefer beispiels-

weise annähernd unter dem dritten Molaren liegenden Keimzentrum begründet ist. Hier befindet sich das Schmelzorgan mit Ameloblasten und die Zahnpapille mit Odontoblasten, die über das ganze Leben des Tieres funktionstüchtig bleiben.

Durch regelmäßiges Messen der Wachstums- / Abrasionsraten an Schneidezähnen von Ober- und Unterkiefer der weißen Ratte nach Tetracyclinverabreichung

- unterschiedlicher Dosierung
- verschiedener Applikationsintervalle

soll der Versuch unternommen werden, Antwort auf folgenden Fragenkomplex zu geben:

Hat Tetracyclin auf das Wachstum
des Rattenschneidezahnes

I. d i r e k t Einfluß, indem es

- a. stimulierend
- b. hemmend

auf das Wachstumszentrum einwirkt?

II. i n d i r e k t Einfluß, indem

- a. - analog der positiven Gewichtsentwicklung -
aus erhöhtem Nahrungsbedarf eine gesteigerte
- b. eine herabgesetzte Nahrungsaufnahme zur Gewichtseinbuße führen kann, und daraus eine verringerte

Kaufunktion / Abrasion resultiert?

III. weder erkennbaren direkten noch indirekten
Einfluß?

Ein gleichzeitig parallel an Tieren des gleichen Zuchtstammes und unter völlig identischen Bedingungen (s. Tierhaltung, Narkose, Meßmethodik etc.) durchgeführter Versuch des Doktoranden M a y e r hatte eventuelle unterschiedliche Einwirkungen zweier Tetracyclinarten, in analogen Dosen, bei 3-tägigen Injektionen und Messungen zum Inhalt.

V. EIGENE VERSUCHE

Als Folge der Tetracyclin-Therapie reichen die Nebenwirkungen am Zahnsystem, wie geschildert, von Verfärbungen, Hypoplasien und Schmelzdefekten bis zu Minderverkalkung der Zahnhartsubstanz mit erhöhter Kariesanfälligkeit als Zeichen einer funktionellen Minderwertigkeit.

Am permanenten Wachstum der Rattenschneidezähne, das in Abhängigkeit der Funktion stets dem Grade der Abrasion entspricht (H e r r m a n n , 1953), soll in vorliegender Arbeit geprüft werden, inwieweit die durch Tetracycline bedingten Mineralisationsstörungen eine Änderung der physiologischen Abrasion mit Beeinflussung des Zahnzuwachses zur Folge haben.

a. Versuchsanordnung

Aus 23 Würfen OSBORN-MENDEL Ratten, deren Eltern der XVIII. in Koloniezucht gehaltenen Generation entstammten, wurden zwei Versuchsgruppen mit je 60 Tieren gebildet.

Die durchschnittliche Wurfstärke betrug 8 Jungtiere, mit einem Verhältnis von 2 : 1 zwischen weiblichen und männlichen Nachkommen.

Die Würfe erfolgten innerhalb von 8 Tagen; am 4. und 5. Tag wurden keine Jungtiere geboren. Dadurch konnte die Verteilung so vorgenommen werden, daß innerhalb der beiden Hauptgruppen die Altersunterschiede nicht mehr als 2 Tage betrugen.

Eine Woche nach der Geburt wurden die Würfe auf maximal 6 Tiere reduziert. Auffällig unterentwickelte Tiere, sowie Würfe mit drei und weniger Geschwistern schieden aus.

Bei einem Gewicht zwischen 45 - 62 g wurden die noch saugenden Jungtiere mit dem 21. Tag von den Muttertieren getrennt und jeder Wurf in Stahlblechkäfige der Abmessung 40 x 25 x 35 cm gesetzt.

Ab diesem Zeitpunkt erhielten sie ALTROMI^R und Leitungswasser ad libitum. Urin und Kot wurden mittels wassergesteuerter Anlagen unterhalb der Gitterböden automatisch entfernt.

Die Temperatur der Versuchsräume am Kariesforschungsinstitut der Universität Mainz betrug $20 \pm 2^{\circ} \text{C}$, die Luftfeuchtigkeit 45 - 50 %.

Nach einer 5-tägigen Eingewöhnungszeit (Umgebung und Futter) erfolgte die Trennung der Geschwister und die Aufteilung in die verschiedenen Gruppen.

Je 4 Gruppen zu 15 Tieren (Dosisgruppen) bildeten die beiden Hauptgruppen (3- bzw. 6-tägige Applikation). Von jeder Gruppe wurden wiederum Untereinheiten zu je 5 Tiere auf 3 Käfige verteilt. Hierbei konnte durch sorgfältige Sichtung des vorhandenen Tiermaterials so verfahren werden, daß jede Untereinheit nur Tiere verschiedener Würfe enthielt.

Durch Markierung mit Pikrinsäure konnte jedes Tier einer gesonderten Karteikarte zugeordnet werden.

Besonderer Wert wurde auf eine möglichst ausgewogene Gewichtsverteilung innerhalb der Gruppen gelegt.

Zur Anwendung kam ausschließlich Oxytetracyclin (TERRAVENÖS) in Ampullen zu 5 ml mit je 250 mg wirksamer Substanz.

Die ersten Gruppen erhielten jeweils 50 mg, die zweiten je 100 mg und die dritten je 200 mg des Medikamentes pro kg Körpergewicht intraperitoneal appliziert. Zur Kontrolle wurden den vierten Gruppen jeweils 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung injiziert. Diese Dosis wurde gewählt, um erstens Aussage im therapeutischen Bereich zu treffen, und um zweitens bei annähernd toxischen Dosen eine möglichst hohe Wahrscheinlichkeit der Mineralisationsstörung zu erreichen.

Durch tägliches Anfertigen der Dosierung entsprechender Verdünnungsreihen war es möglich, allen Tieren gleiche Volumina zu verabreichen. Physische und psychische Belastung waren somit für alle Versuchstiere absolut identisch.

Für jede Verdünnungsreihe und für die Kontrolllösung benutzten wir gesonderte Tuberculinspritzen, und für jede Injektion eine neue sterile Kanüle.

Die Versuchstiere der ersten vier Gruppen wurden alle drei Tage, die der zweiten alle sechs Tage gewogen, gespritzt und das Längenwachstum der Schneidezähne des Ober- und Unterkiefers bestimmt.

Auf Grund eines zu Versuchsbeginn angefertigten Randomisierungsschemas konnte das Prinzip der Chancengleichheit weitgehend gewahrt werden.

Alle Tiere gelangten in alternierender Reihenfolge an den jeweiligen Tagen in den Versuch, so daß kein Tier zweimal als erstes behandelt wurde.

Während eines an 16 Tieren durchgeführten Vorversuches mit Evipan-Natrium zeigten die Versuchstiere nach der Narkose starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Bei ausgeprägter Unterkühlung war die Aufwachphase sehr verlängert. Trotz dem Körpergewicht angepaßter Dosierung blieben einige der Tiere in der Narkose.

Wir wählten daher das Inhalationsnarkotikum PENTHRANE, ein Methoxyfluran der Firma A b b o t t GmbH, das von B o e h r i n g e r Ingelheim vertrieben wird. Dies ist in normalen anaesthetischen Konzentrationen nicht explosiv und nicht brennbar und zeichnet sich durch hervorragend muskelrelaxierende und analgetische Wirkung aus (B e n n e t t , 1968).

Nach Sättigung der Luft im Narkosegefäß (Abb. 1) erreichten die Versuchstiere nach kurzem Durchlaufen des Exzitationsstadiums in ca. 5 Minuten eine für die Versuchsbedingung ausreichende Narkosetiefe.

Nachdem das Gewicht bestimmt war, wurde an den narkotisierten Tieren die Meßmarkierung vorgenommen.

Bei gestraffter Gingiva brachten wir in Höhe des Epithelansatzes mittels einer 15 μ breiten diamantierten zahnärztlichen Scheibe eine winzige Kerbe an. Diese lag senkrecht zur Längsachse des Zahnes und markierte den Beginn bzw. das Ende eines 3- (6-)tägigen Wachstumsintervalles.

Auf die von H e r r m a n n (1953) angegebene Methode wurde verzichtet, da ein Kürzen des Zahnes

unphysiologische Verhältnisse schafft, und nach F e s s e l e r et al. (1969) die auftretenden Wachstumsunterschiede ausschließlich auf Fehlen des Antagonistenkontaktes beruhen.

Es wurden vielmehr 120 vier Wochen alte Ratten gewählt, da sich deren praeadultes Zahnwachstum zwischen dem 1. und 5. Monat physiologisch um ca. 20 % kontinuierlich steigert, das K e i l (1966) mit durchschnittlich 0,27 mm für die Ober- und mit 0,395 mm für die Unterkiefer-Incisivi angibt.

Anschließend erfolgte das Abgreifen zweier Meßmarken (Abb. 2). Hierzu bedienten wir uns einer Präzisions-Schieblehre, deren Branchen wir im physikalischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität ändern ließen. Die Branchenspitzen wurden sorgfältig beschliffen und keilförmig auf eine Stärke von 15 μ reduziert, wodurch sie genau dem Format der Meßkerben an den Zähnen entsprachen.

Auf 1/20 mm genau wurden jeweils die 3- bzw. 6-tägigen Zuwachsraten beider Ober- und Unterkieferincisivi gemessen.

Die für Ober- und Unterkiefer getrennt gemittelten Werte der linken und rechten Schneidezähne gelangten zusammen mit den Messungen der Anfangs- / Endgewichte und des Zuwachses zur statistischen Auswertung.

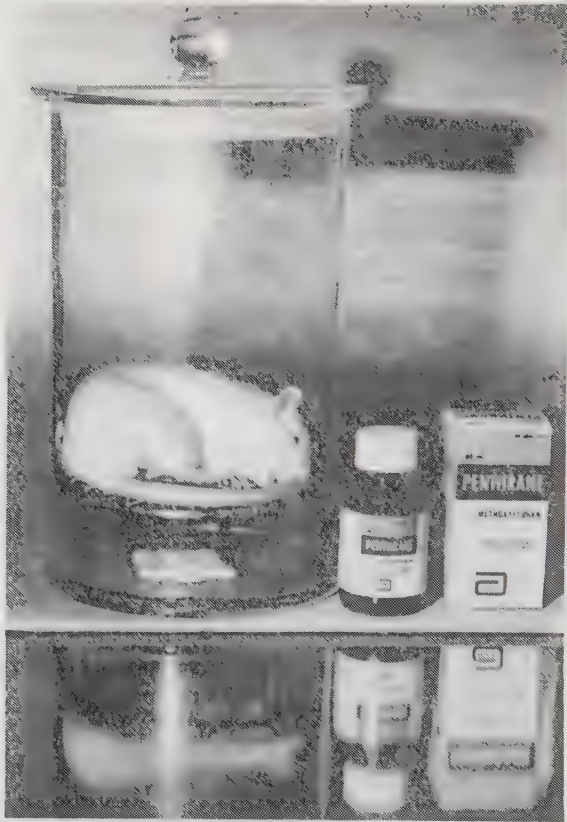


Abb. 1 Narkosegefäß mit betäubtem Versuchstier

Das mit wenigen Tropfen PENTHRANE getränkte Zellstofflappchen am Boden sorgte für ausreichende Sättigung der Luft mit dem Inhalations-Narkotikum.



Abb. 2 Abgreifen zweier Meßmarken im Unter-
kiefer nach 6-tägiger Applikation von
TERRAVENÖS

Kerben zur besseren Demonstration
schwarz gefärbt

(ca. 6-fach vergrößert)

Dosierungs- und Applikationsschema für die Medikation
mit Oxytetracyclin (TERRAVENÖS)

Hauptgruppe	Applikation / Messung	Gruppe	Dosis
I	3-tägig	1	50
		2	100
		3	200
		4	Kontr.
II	6-tägig	1	50
		2	100
		3	200
		4	Kontr.

b. Statistische Auswertung

Entsprechend den zugrunde gelegten Dosierungs- bzw. Kontrollgruppen werden die angegebenen Werte einer einfachen Datenbeschreibung zugeführt. Sie enthält tabellarisch aufgeführt folgende Angaben:

- Bezeichnung der Meßwerte
- Fallzahl der Gruppen
- Mittelwerte in g bzw. in mm
- Standardabweichungen in g bzw. in mm

Um die Wachstumsraten der Ober- und Unterkiefer-schneidezähne bei 3-tägiger Messung denen bei 6-tägiger Messung gegenüberstellen zu können, werden jeweils die 1. und die 2., die 3. und 4., 5. und 6., sowie die 7. und 8. Wachstumsrate addiert und verglichen.

Mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse führten wir einen Mittelwertsvergleich zwischen den Hauptgruppen durch und prüften auf mehr als zufällige Unterschiede.

Übersteigt der berechnete Wert eine Irrtumswahrscheinlichkeit (Tabellenwert) von 5 %, so liegt ein auffälliger und von 1 % ein signifikanter Unterschied vor (P f a n z a g l , 1968).

Ist dies der Fall, wird im anschließenden Test von S c h e f f é der aufgetretene Unterschied den Dosisgruppen zugeordnet.

Linische Datenbeschreibung über Fallzahl (FZ), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) des Zahnwachstums in mm für jeweils 3 Tage (I. Hauptgruppe)

Tabelle I (A)

Messung	Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3			Gruppe 4		
	FZ	$\bar{x}$	s	FZ	$\bar{x}$	s	FZ	$\bar{x}$	s	FZ	$\bar{x}$	s
1	15	1,6	0,37	15	1,5	0,34	15	1,4	0,43	15	1,7	0,28
2	14	1,3	0,32	15	1,4	0,40	15	1,4	0,38	15	1,4	0,41
3	14	1,5	0,25	15	1,3	0,26	15	1,3	0,37	15	1,6	0,28
4	14	1,4	0,12	13	1,3	0,20	12	1,3	0,19	15	1,4	0,25
5	14	1,4	0,18	13	1,3	0,16	12	1,4	0,15	15	1,5	0,21
6	14	1,5	0,32	13	1,6	0,18	12	1,5	0,20	15	1,4	0,19
7	14	1,5	0,30	13	1,5	0,19	12	1,4	0,14	15	1,4	0,21
8	14	1,6	0,30	13	1,6	0,16	12	1,6	0,18	15	1,5	0,23
9	14	1,5	0,26	13	1,6	0,30	12	1,5	0,30	15	1,4	0,31

Unterkreuzer

Einfache Datenbeschreibung über Fallzahl (FZ), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) des Zahnwachstums in mm für jeweils 3 Tage (I. Hauptgruppe)

Tabelle I (B)

Messung	Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3			Gruppe 4		
	FZ	$\bar{x}$	s	FZ	$\bar{x}$	s	FZ	$\bar{x}$	s	FZ	$\bar{x}$	s
			50 mg/kg			100 mg/kg			200 mg/kg			Kontrolle
1	15	1,1	0,21	15	1,2	0,20	15	1,2	0,27	15	1,1	0,25
2	14	1,1	0,17	15	1,1	0,30	15	1,1	0,31	15	1,0	0,14
3	14	1,0	0,26	15	0,9	0,20	15	0,9	0,16	15	0,9	0,28
4	14	1,0	0,15	13	1,0	0,12	12	1,0	0,22	15	1,0	0,18
5	14	1,0	0,17	13	0,9	0,15	12	1,0	0,11	15	1,0	0,21
6	14	1,2	0,16	13	1,1	0,20	12	1,0	0,18	15	1,2	0,22
7	14	1,1	0,21	13	1,0	0,11	12	1,1	0,15	15	1,0	0,21
8	14	1,1	0,19	13	1,1	0,25	12	1,1	0,13	15	1,1	0,11
9	14	1,1	0,15	13	1,1	0,21	12	1,0	0,15	15	1,0	0,21

Oberkiefer

Linfahe Datenbeschreibung über Fallzahl (FZ), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) des Zahnwachstums in mm für jeweils 6 Tage (II. Hauptgruppe)

Tabelle II

	Gruppe 1				Gruppe 2				Gruppe 3				Gruppe 4			
	50 mg/kg				100 mg/kg				200 mg/kg				Kontrolle			
Messung	FZ	$\bar{x}$	s		FZ	$\bar{x}$	s		FZ	$\bar{x}$	s		FZ	$\bar{x}$	s	
Unterkiefer	1	15	2,9	0,52	15	2,9	0,44		15	3,2	0,48		15	2,9	0,25	
	2	15	2,6	0,40	15	2,8	0,24		15	2,6	0,29		15	2,9	0,41	
	3	15	3,0	0,48	15	3,0	0,39		15	3,2	0,34		15	3,0	0,40	
	4	15	2,7	0,29	15	2,8	0,37		15	2,7	0,33		15	3,0	0,33	
Oberkiefer	1	15	2,0	0,28	15	2,3	0,26		15	2,3	0,38		15	2,1	0,28	
	2	15	2,1	0,24	15	2,1	0,24		15	2,3	0,32		15	2,1	0,24	
	3	15	2,2	0,49	15	2,2	0,21		15	2,1	0,31		15	2,2	0,44	
	4	15	2,1	0,36	15	1,9	0,28		15	2,0	0,31		15	2,2	0,26	

Einfache Datenbeschreibung über Fallzahl (FZ), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) des Zahnwachstums in mm aus jeweils zwei 3-tägigen Messungen

Tabelle III

	Gruppe 1				Gruppe 2				Gruppe 3				Gruppe 4			
	50 mg/kg				100 mg/kg				200 mg/kg				Kontrolle			
Messung	FZ	$\bar{x}$	s		FZ	$\bar{x}$	s		FZ	$\bar{x}$	s		FZ	$\bar{x}$	s	
1	15	2,7	0,33		15	2,9	0,40		15	2,8	0,55		15	3,1	0,47	
2	14	2,9	0,26		15	2,6	0,31		13	2,7	0,39		15	3,0	0,44	
3	14	2,9	0,39		13	2,8	0,25		12	2,9	0,24		15	2,9	0,32	
4	14	3,1	0,49		13	3,2	0,26		12	3,0	0,22		15	3,0	0,33	
1	15	2,2	0,23		15	2,4	0,32		15	2,4	0,28		15	2,2	0,32	
2	14	2,0	0,26		15	1,9	0,19		13	1,9	0,33		15	1,9	0,33	
3	14	2,1	0,27		13	2,0	0,14		12	2,0	0,19		15	2,2	0,38	
4	14	2,2	0,34		13	2,2	0,21		12	2,1	0,19		15	2,1	0,26	

Unterkiefer

Oberkiefer

Einfache Datenbeschreibung über Fallzahl (FZ), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der Anfangs- / Endgewichte und der Gewichtszunahmen in g

Tabelle IV

Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3			Gruppe 4		
50 mg/kg			100 mg/kg			200 mg/kg			Kontrolle		
FZ	$\bar{x}$	s	FZ	$\bar{x}$	s	FZ	$\bar{x}$	s	FZ	$\bar{x}$	s

I. Hauptgruppe (30 Tage, 3-tägig gewogen)

Anfangsgew.	15	77	13,5	15	79	10,3	15	80	9,7	15	77	14,6
Endgew.	14	161	36,7	13	166	28,4	12	163	25,3	15	159	30,3
Gew.zunahm.		84	27,7		86	27,8		83	21,2		82	22,0

II. Hauptgruppe (27 Tage, 6-tägig gewogen)

Anfangsgew.	15	99	10,1	15	102	17,0	15	102	14,2	15	102	10,7
Endgew.	15	152	20,6	15	157	35,5	15	158	20,8	15	187	22,0
Gew.zunahm.		53	11,9		56	19,2		56	17,1		85	26,6

c. Ergebnisse

Die während 4 Wochen an 120 Ratten durchgeführten Messungen nach Tetracyclin-Verabreichung ergaben folgendes:

1. Da statistisch keine Unterschiede nachzuweisen waren ist zu vermuten, daß Oxytetracyclin (TERRAVENÖS) keinen d i r e k t e n Einfluß auf das Längenwachstum der Schneidezähne von Ober- und Unterkiefer hat.
 - a. Gleiches und unverändertes Zahnwachstum gegenüber der Kontrollgruppe zeigten Tiere der verschiedenen Dosisgruppen.
 - b. Unterschiede innerhalb der Dosisgruppen traten nicht auf.
 - c. Für die Entwicklung der Incisivi war es unerheblich, ob die Applikationen in Abständen von 3 oder 6 Tagen erfolgten.

Der einzig aufgetretene auffällige Unterschied (siehe Signifikanztest 3) bei der 1. Messung im Oberkiefer ist zufällig und nicht auswertbar, da kein systematischer Trend vorliegt.

2. Die gleichzeitig vorgenommenen Gewichtsbestimmungen ließen speziell in der II. Hauptgruppe (6-tägige Applikation) Unterschiede auftreten (siehe Signifikanztest 1 und 2).

Hierbei haben sich die Tiere der Dosisgruppen gegenüber den tetracyclinfreien Tieren wesentlich schlechter entwickelt. Die Menge verabreichten Tetracyclins war dabei unerheblich.

3. Da trotz teilweise erheblich verzögerter Gewichtsentwicklung das Wachstum der Schneidezähne der behandelten Tiere keinen Unterschied zur Kontrollgruppe aufzeigte, war ein i n d i - r e k t e r Einfluß nicht nachzuweisen.

Tabelle V

Anfangsgewicht (a), Endgewicht (b) und Gewichtszunahme (c) in g bei 6-tägiger Tetracyclin-Applikation in mg/kg während 27 Tagen.

Die als Folge des annähernd toxisch dosierten Tetracyclins verstorbenen Tiere (†) sind in der letzten Spalte aufgeführt.

Gruppe	Dosis	a	b	c	†
1	50	99	152	53	1
2	100	102	157	56	2
3	200	102	158	56	3
4	Kontr.	102	187	85	0

Signifikanztest 1

II. Hauptgruppe
Endgewicht

Gruppe	1	2	3	4
1	-	-	-	++
2		-	-	+
3			-	+
4				-

Signifikanztest 2

II. Hauptgruppe
Gewichtszunahme

Gruppe	1	2	3	4
1	-	-	-	++
2		-	-	++
3			-	++
4				-

Signifikanztest 3

II. Hauptgruppe
1. Messung im Oberkiefer

Gruppe	1	2	3	4
1	-	-	+	-
2		-	-	-
3			-	-
4				-

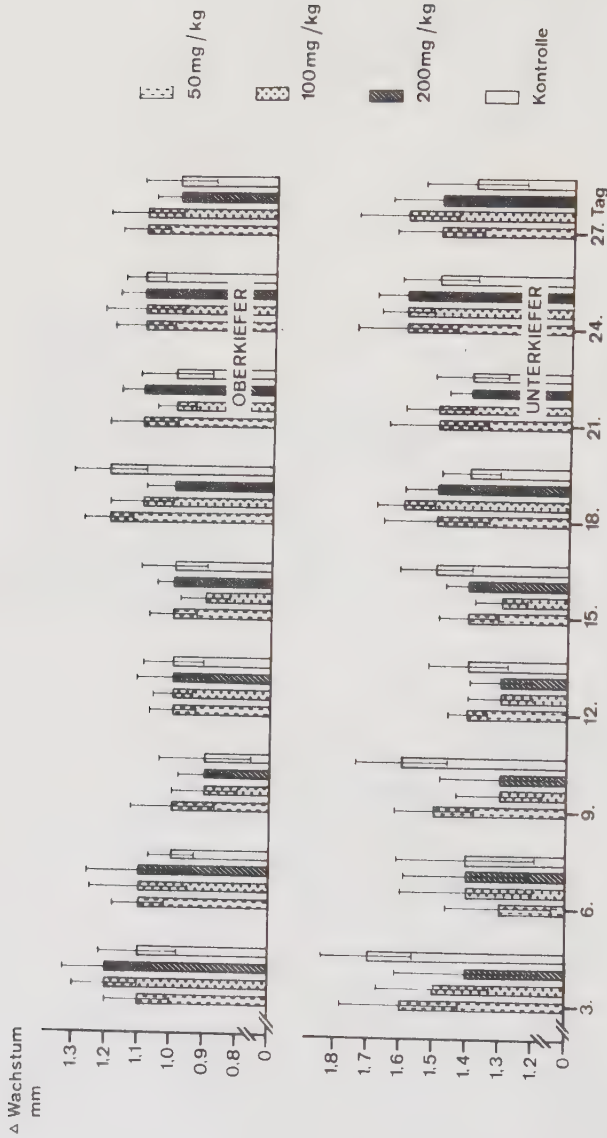


Abb. 3 Wachstum der Kattenschneidezähne bei dreitägiger intraperitonealer Applikation von Oxytetracyclin (TERRAVENÜS) (I. Hauptgruppe)

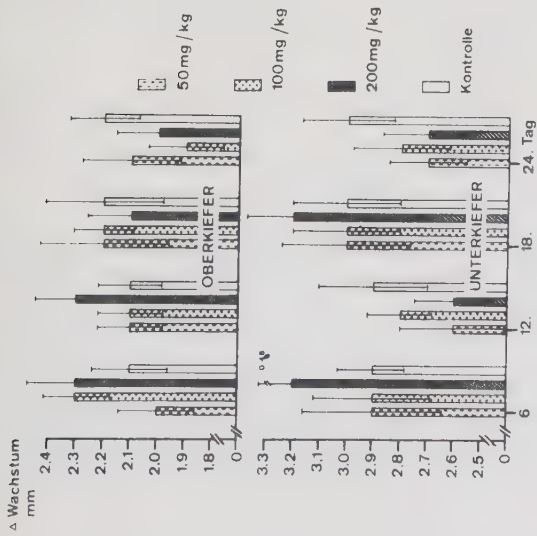


Abb. 4 Wachstum der Rattenschneidezähne bei sechstägiger intraperitonealer Applikation von Oxytetracyclin (TERRAVENOS) (II. Hauptgruppe)

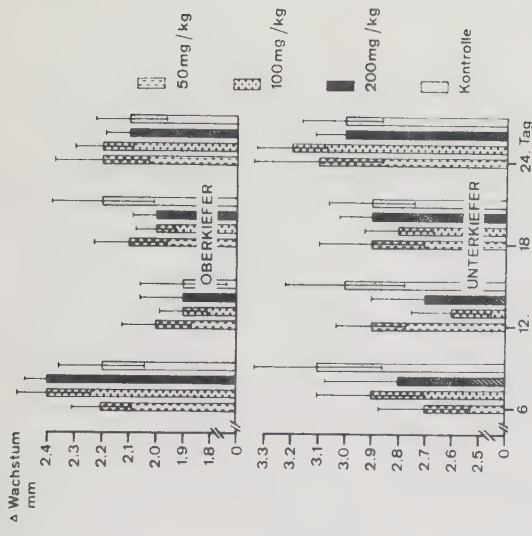


Abb. 5 Wachstum der Rattenschneidezähne (Addition je zwe dreitägiger Wachstumsraten der I. Hauptgruppe)

VI. DISKUSSION

In vorliegender Arbeit wurden die Einwirkungen einer Tetracyclin-Medikation auf das Wachstum von Schneidezähnen der weißen Ratte untersucht. Diese unterliegen steten Abrasions- und Appositionerscheinungen.

Wie die umseitig aufgeführten und statistisch ausgewerteten Ergebnisse zeigten, konnten am Beispiel des verabreichten Oxytetracyclins (TERRAVENÖS der P f i z e r GmbH Karlsruhe) keine Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit beider Incisivi des Ober- und Unterkiefers nachgewiesen werden.

Eine direkte Beeinflussung des Zahnzuwachses durch stimulierende Einwirkung des Arzneimittels am Keimzentrum ist somit nicht zu vermuten.

Die Wachstumsraten der Ober- und Unterkieferschneidezähne der Versuchstiere erwiesen sich im Vergleich der

- Dosierungsgruppen untereinander
- beiden Hauptgruppen zueinander
- Haupt- und Dosierungsgruppen mit den unbehandelten Kontrolltieren

als weitgehend identisch, ohne auffällige oder signifikante Unterschiede.

Eine scheinbare geringfügige Verzögerung der Zuwachsraten aller Gruppen, inclusiv der Kontrolltiere, nach der ersten Injektion dürfte psychisch bedingt sein.

Die starke Streuung (Standardabweichung) zudem, ließ diese Werte keine eindeutige Aussage treffen (s. Graphik).

Die Ergebnisse der Untersuchung des Doktoranden M a y e r entsprachen den vorliegenden weitgehend. Seine Gegenüberstellung der dreitägig gemessenen Wachstumsintervalle nach dreitägiger Injektion von

- A. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin
(REVERIN der Farbwerke K o e c h s t)
- B. Oxytetracyclin
(TERRAVENÜS der P f i z e r GmbH)

zeigten hinsichtlich der

- Dosierung
- Tetracyclinart
- Dosierung und Tetracyclinart gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren

weitgehende Übereinstimmung, ohne nachweisbare Unterschiede.

Unsere über den gesamten Versuchszeitraum (30 bzw. 30 und 27 Tage) von allen 30 Kontrolltieren ermittelten durchschnittlichen, täglichen Wachstumsraten von 0,36 mm und 0,50 mm für Ober- und Unterkiefer entsprachen annähernd den von H e r r m a n n für praeadulte Tiere angegebenen Werten (0,370 - 0,371 mm und 0,528 - 0,541 mm).

Die geringfügigen Abweichungen erklären sich dadurch, daß sich die Versuchstiere allmählich dem Ende ihrer Entwicklungsperiode näherten. Aus den analogen Werten von adulten Ratten (0,328 - 0,320 mm und 0,464 - 0,470 mm) wird deutlich, daß sich die Wachstumsgeschwindigkeit mit zunehmendem Alter verringert.

Vorbehaltlich weiterer Versuche lassen die Ergebnisse der Versuche mit Oxytetracyclin (TERRAVENÖS) und Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (REVERIN) stellvertretend für die gesamte Tetracyclingruppe folgendes feststellen:

Tetracycline scheinen auf die Keimzentren der Ober- und Unterkieferschneidezähne von weißen Ratten keine direkte Einwirkung zu haben.

Unterschiedliche Wachstumsraten der Schneidezähne waren nicht zu verifizieren bei:

- verschiedenen Tetracyclinarten
- therapeutischen Dosen
- toxischen Dosen
- unterschiedlichen Tagesabständen zwischen den Injektionen.

Der Exitus von insgesamt 6 Versuchstieren, allein 3 in der 200 mg - Gruppe, beweist, daß im toxischen Bereich appliziert wurde (s. Tab. V S. 36).

Die Messungen über Wachstumsgeschwindigkeit von Unterkieferincisivi an 2 x 4 erwachsenen Ratten der Autoren S t ü b e n und K n o t h e weichen von obigen Ergebnissen stark ab. Nach 6- bzw. 4-maliger Injektion von je 25 mg/kg Körpergewicht Tetracyclin-hydrochlorid in Abständen von 2 und 4 Tagen intramuskulär appliziert, resultierte bei diesen Untersuchern eine deutlich ausgeprägte Steigerung des Zahnwachstums. Leider geben sie nur das Überschußwachstum an. Tatsächlich gemessene Werte werden nicht erwähnt.

Sie ermittelten pro Versuchstag einen Wachstumsüberschuß von 22 μ . Dies würde eine Steigerung des Längenwachstums um ca. 5 % bedeuten. Da die 8 Versuchstiere nur durch die Angabe ihres Gewichtes - durchschnittlich 380 g - beschrieben werden, läßt sich ein Alter von weit mehr als 6 Monaten vermuten. Da die Entwicklung der Tiere zu diesem Zeitpunkt fast abgeschlossen ist, wächst auch der Schneidezahn entsprechend langsamer (H e r r m a n n , 1953, s. auch S.42), sodaß das erwähnte Zusatzwachstum einem Effektivwachstum von mehr als 5 % entspräche.

Eine kritische Beurteilung der Ergebnisse dieser Arbeit kann infolge fehlender Angaben über Meßmethodik, Narkose-Medikation und Tetracyclinart (an Hydrochloride gebunden sind insgesamt 3 Abkömmlinge der Tetracyclingruppe) nicht erfolgen.

Die Autorengruppe um E g e r (1965) berichtet neben einer um 5 % verringerten Zahnlänge eine Breitenzunahme der Schneidezähne um ca. 8 %. Die Verdickung der Incisivi wird als Folge des wachstumsfördernden Tetracyclins angesehen; die verringerte Längenzunahme dagegen sei einer negativen Wirkung zuzuschreiben.

Ihre im durchfallenden Licht, im polarisierten und im UV-Licht beurteilten Zahndünnschliffe decken sich weitgehend mit den von W e h s e (1968) und von anderen Autoren beschriebenen Befunden. Zusätzlich erkennen sie im polarisierten Licht den Fluoreszenzstreifen entsprechende längsverlaufende Streifen, die als Gefügestörungen mit unregelmäßiger Lagerung der Apatitkristalle interpretiert werden. Analog den Appositionszonen des Knochens, vermuten E g e r et al. gleiche Vorgänge bei der Mineralisation des Dentins.

Danach soll das Tetracyclin-Molekül im Augenblick der Mineralisation einen festen Komplex mit Calcium der Grundsubstanz eingehen. Mit fortlaufendem Wachstum des Dentins wandert dieser Komplex als Lamelle von innen nach außen. Nach 4 Wochen etwa erreicht er bei 100 - 140 g schweren Ratten die Schmelz-Dentingrenze und mit der extrodierenden Zahnbewegung die Abrasionszone im incisalen Teil.

An diesen Vorgang gekoppelt, erklären sie die Verkürzung des Nagezahnes der Tetracyclin-Ratten als Folge dieser Mineralisationsstörung. Die Widerstandsfähigkeit der Zahnhartsubstanz sei vermindert und der Abnutzung stärker ausgesetzt.

Analog des sogenannten "funktionellen Gleichgewichtes" des menschlichen Gebißes in der zahnärztlichen Prothetik, stellen wohl auch die Schneidezähne der Ratte Teil eines Systems dar, das innerhalb physiologischer Grenzen ein harmonisches Gleichgewicht bildet. Veränderung einer Größe muß zwangsweise die einer anderen nach sich ziehen

An der von E g e r et al. gemachten Feststellung ist zu bemerken, daß die geschilderte "Verkürzung" der Schneidezähne einen verstärkten Wachstumsschub zur Folge haben muß (H e r r m a n n 1953, F e s s e l e r 1969). Störungen der Mineralisation mit verminderter physikalischer Eigenschaft der Zahnhartsubstanz führen somit stets zu gesteigertem Zahnwachstum, um das harmonische Gleichgewicht wieder herzustellen. Darüberhinaus dürfte die Bißhöhe auch bei Ratten im Molarenbereich fixiert sein.

Möglicherweise erklären sich die abweichenden Ergebnisse durch die von E g e r nicht in vivo, sondern an Hand von Röntgenkontaktaufnahmen vorgenommenen Messungen. Die Zahnlänge wurde durch den Abstand der lingualen Kante des Alveolarfortsatzes zur Zahnspitze bestimmt.

Ist ein Vergleich bestimmter Strecken auf Röntgenaufnahmen durch nicht immer eindeutig definierte Meßpunkte schon recht problematisch, lassen sich solchermaßen erhobene Befunde nur bedingt auf Verhältnisse in vivo übertragen. Aus unterschiedlichen Zahnängen kann zwar auf individuelle Schwankungen des Entwicklungsstandes der Tiere rückgeschlossen werden; die Interpretation funktionsbedingter Abweichungen dagegen ist fraglich.

Eine genaue Gewichtsanalyse mit definierter Futtereinnahme war unmöglich, da die Tiere im Vorversuch den Trögen mehr ALTROMIN[®] entnahmen als sie benötigten. Es fiel durch den Gitterboden und war einer Messung nicht zugänglich.

Eine sich aufhebende Wirkung des Tetracyclins durch einerseits bessere Allgemeinentwicklung bei andererseits verminderter Nahrungsaufnahme ist nicht auszuschließen.

Die statistische Auswertung der Anfangs- / Endgewichte und der Gewichtszunahme zeigte dennoch recht aufschlußreiche Ergebnisse.

Während sich die Tiere bei 3-tägiger Tetracyclinverabreichung völlig normal entwickelten, war das Gewicht bei 6-tägiger Applikation deutlich durch das Medikament negativ beeinflusst (s. Tab. V S.36 und Signifikanztest 1 und 2 S.37).

Bei einer um ca. 30 g (35 %) hinter der Kontrollgruppe zurückgebliebenen Allgemeinentwicklung spielte die Menge des verabreichten Tetracyclins interessanterweise keine Rolle. Eine Erklärung für dieses Ergebnis steht aus.

Da das Zahnwachstum auch dieser Gruppen keinerlei Veränderungen zeigte, die Kaufunktion also weder gesteigert noch verringert war, kann eine der Gewichtsentwicklung analogen Einwirkung von Tetracyclin auf das Wachstum der Schneidezähne der Ratte nicht vermutet werden.

Selbst bei excessiv hoch dosierter Tetracyclingabe konnte, trotz ausgeprägt negativer Allgemeinentwicklung, bei einem Teil der Versuchstiere ein normales, uneingeschränktes Zahnwachstum beobachtet werden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Es sollte in vorliegender Arbeit untersucht werden, ob Tetracyclin das permanente Wachstum der Schneidezähne von weißen Ratten beeinflusst.

Hierzu kamen 8 Gruppen mit insgesamt 120 OSBORN-MENDEL Ratten in den Versuch. Eine Hälfte erhielt Oxytetracyclin (TERRAVENÖS) in Dosen von 50, 100, 200 mg/kg Körpergewicht 3-tägig intraperitoneal injiziert, die andere in analogen Dosen alle 6 Tage. 30 Tiere bildeten die Kontrollgruppe. An den Tagen der Tetracyclin-Verabreichung wurden die Tiere gewogen und narkotisiert, die Wachstumsraten aller 4 Incisivi markiert und gemessen.

Die statistisch ausgewerteten Ergebnisse ließen folgendes feststellen:

1. Oxytetracyclin zeigt keine Einwirkung auf das Wachstum der Rattenschneidezähne.
2. Die Wachstumsraten der Zähne blieben unverändert, bei therapeutischen und bei toxischen Dosen.
3. Unterschiede zwischen 3- und 6-tägiger Verabreichung traten nicht auf.
4. Bis zu 35 % verzögerte Gewichtsentwicklung erlitten Tiere bei Applikationen alle 6 Tage.
5. Diese Wachstumsverminderung blieb ohne Einwirkung auf das Schneidezahnwachstum.
6. PENTHRANE als Inhalationsnarkotikum im Tierexperiment hat sich bewährt.

In 57 Versuchstagen wurden 120 Tiere ca. 800 mal gewogen, narkotisiert und injiziert. Die Ergebnisse entstanden aus ca. 3000 Messungen an 480 Zähnen.

Die Futteraufnahme konnte aus technischen Gründen nicht kontrolliert werden.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

ALBERT, A.:

Avidity of terramycin and aureomycin for
metallic cations

Nature, London 172 (1953) 201-202

ALBERT, A., C.W. REES:

Avidity of the tetracyclines for the cations
of metals

Nature, London 177 (1956) 433-434

ANDRE, T.:

Studies on the distribution of tritium-labeled
dihydrostreptomycin and tetracycline in the body
Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 142 (1956) 62-65

ANTALOVSKA, Z.:

Verfärbung der Zähne nach der Verabreichung
der Tetracyclinantibiotika

Dtsch. zahnärztl. Z. 19 (1964) 611-615

ANTALOVSKA, Z. et al.:

Vliv tetracyklinového komplexu na rozpustnost
tvrdých zubních tkání

Cs. stomat. 68 (1969) 99-107

zitiert bei Antalovska (1970)

ANTALOVSKA, Z., J. DUDLA, H. SKASKA:

Einfluß des Zeitfaktors auf Veränderungen der
Zahnhartsubstanz durch tetracycline

Dtsch. zahnärztl. Z. 25 (1970) 247-251

ANTALOVSKA, Z., V. LONSKA, I. PRUCHOVA:

Participation of vital dental pulp in the distribution of tetracycline in dental tissues

J. dent. Res. 47 (1968) 806-810

BENNETT, R.R.:

The use of metofane anaesthetic experimental laboratory rodents

Pract. Vet. 9 (1968) 130-133

BEVELANDER, G.:

The effect of tetracycline on mineralisation and growth

Advanc. oral Biol. 1 (1964) 205-223

BEVELANDER, G., G.K. ROLLE, S.Q. COHLAN:

The effect of the administration of tetracycline on development of teeth

J. dent. Res. 40 (1961) 1020-1024

BEVELANDER, G., H. NAKAHARA, G.K. ROLLE:

Inhibition of skeletal formation in the chick embryo following administration of tetracyclines

Nature, London 184 (1959) 728-729

COHLAN, S.Q., G. BEVELANDER et al.:

Growth inhibition of prematures receiving tetracyclines

Amer. J. Dis. Child. 105 (1963) 453-456

CZITOBER, H., H. JESSERER:

Histologische Bildkartei der Knochen- und Knochenmarksbiopsie

Boehringer, Ingelheim 1965

DE VERBER, L.L.:

Photosensitivity, loosening of the nails, and discolouration of the nails and teeth in association with demethylchlortetracyclin (Declomycin) Canad. med. Ass. J. 86 (1962) 168-172

DOWLING, H.F.:

Tetracyclines

New York 1956 (Antibiotics monographs No.3)

DRAPKIN, A., M. FULOP:

Potassium Depletion Syndrome secondary to nephropathy apparently caused by outdated tetracycline New. Engl. J. Med. 272 (1965) 986-991

EGER, W., H. KÄMMERER, G. BOTHMANN:

Experimentelle Beiträge zur Tetracyclinablagerung in den Zähnen

Dtsch. zahnärztl. Z. 20 (1965) 828-839

FESSELER, A.:

Einfluß von Calciumgaben im Tierversuch auf die Sekundärbildung

Dtsch. zahnärztl. Z. 23 (1968) 229-232

FESSELER, A., W. ZILZ:

Untersuchungen über das Wachstum des Rattennagezahnes unter der Behandlung mit dem Ultraschallgerät Cavitron

Dtsch. Zahnärztebl. 9 (1969) 416-418

FILIPPI, B., V. MELA:

Malformazioni congenite facciali e degli arti da tetraciclina

Minerva chir. 12 (1957) 1106-1110

FRERK, H.:

Tetracyclin-Fluorochromie-Versuche an wachsenden
Zähnen und am Kieferknochen
Med. Diss., Gießen 1964

FRIMPTER, G.W. et al:

Reversible Fanconi-Syndrom caused by degraded
tetracycline
J. Amer. med. Ass. 184 (1963) 111-113

GRØN, P., L.B. JOHANNESSEN:

Fluorescence of antibiotics in dentin
Acta odont. scand. 19 (1961) 79-85

HELWIG, H.:

Antibiotika - Chemotherapeutika
1. Aufl., Stuttgart 1970

HERRMANN, M.:

Veränderung der Zahnfarbe und -struktur bei
Morbus haemolyticus neonatorum
Zahnärztl. Welt 66 (1965) 595-602

HERRMANN, M.:

Über das Wachstum der Nagezähne bei Ratten,
Meerschweinchen und Kaninchen
Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 18 (1953) 30-39

HERRMANN, M.:

Schädigende Wirkung der Tetracycline auf Zahn
und Parodontium
Zahnärztl. Welt 78 (1969) 987-993

IBSEN, K.H., M.R. URIST:

The biochemistry and the physiology of the
tetracyclines

Clin. orthop. 32 (1964) 143-168

KEIL, A.:

Tetracyclin-Nebenwirkungen auf die Zähne

Handlexikon der zahnärztl. Praxis

3. Aufl., Stuttgart 1967

KEIL, A.:

Grundzüge der Odontologie

2. Aufl., Berlin 1966

KELLY, R.G., D.A. BUYSKE:

Metabolism of tetracycline in the rat and the dog

J. Pharmacol. exp. Ther. 130 (1960) 144-149

KOCH-WEBER, J., B. GILMORE:

Benign intracranial hypertension in an adult
after tetracycline therapy

J. Amer. Ass. med. Rec. Libr. 200 (1967) 345-347

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:

Kleines Lehrbuch der Pharmakologie

5. Aufl., Stuttgart 1972

MAYER, W.:

Wachstum der Rattenincisivi bei Gabe von Tetracycline in Abhängigkeit von verschiedenen Dosen und zwei Tetracyclinearten

Persönliche Mitteilung

PEPPER, W.F., S.J. SLINGER, I. MOTZOK:

Effect of aureomycin on the niacin and manganese requirements of chicks

Poult. Sci. 32 (1953) 656-657

PFAKZAGL, J.:

Allgemeine Methodenlehre der Statistik II

3. verb. Aufl., Berlin 1968

REGNA, P.P., I.A. SOLOMONS et al.:

The isolation and general properties of terramycin and tetracyclin salts

J. Amer. chem. Soc. 73 (1951) 4211-4213

RÜMER, D.:

Über den Fluoreszenztest mit Tetracyclinen während des Zahn- und Alveolarknochenwachstums

Med. Diss., Gießen 1966

SCHARF, F.:

Fluoreszenz-Untersuchungen bei Zahnverfärbungen

Öst. Z. Stomat. 12 (1967) 539-542

SHWACHMAN, H., A. SCHUSTER:

The tetracyclines: applied pharmacology

Pediat. Clin. N. Amer. 3 (1956) 295-303

STOREY, E.:

Tetracycline antibiotics and their effects on calcified and non-calcified tissues

Aust. Ann. Med. 12 (1963) 325-332

STÜBEN, J., H. KNOTHE:

Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung
des Zahnwachstums durch Tetracyclingenaben sowie über
die Konzentration der Tetracyclinablagerung im
Knochen und Dentin

Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 45 (1965) 464-472

SUGA, S.:

Über die Beziehung zwischen Mineralisationsgrad
und histochemischen Merkmalen der organischen
Grundsubstanz in normalen Meerschweinchendentin

Dtsch. zahnärztl. Z. 20 (1965) 68-83

URIST, M.R., K.H. IBSEN:

Chemical reactivity of mineralized tissue with
oxytetracycline

Arch. Path. 76 (1963) 484-488

WAGNER, H.J.:

Die Bedeutung der Antibiotika und Sulfonamide für
Todes- und Tatzeitbestimmung in der gerichtlichen
Medizin

Med. Habil., Mainz 1960

WALLMAN, I.S., H.B. HILTON:

Teeth pigmented by tetracycline

Lancet I (1962) 827-829

WEHSE, L.:

Über die Einwirkung des Tetracyclins auf das
Zahnsystem

Med. Diss., Mainz 1968

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor
Dr.Dr. M. Herrmann für die Überlassung des Themas,
seinen Anregungen und seiner allzeit gewährten
Unterstützung.

Frau Dr. W. Ehrenberg - Kieckebusch vom Institut
für Med. Statistik und Dokumentation (Direktor:
Professor Dr.Dr. S. Koller) danke ich für die stets
freundliche Hilfe bei der Auswertung des recht um-
fangreichen Zahlenmaterials.

Den Firmen Pfizer GmbH Karlsruhe und Abbott bei
Boehringer Ingelheim sei an dieser Stelle für die
Bereitstellung der Medikamente gedankt.

Zum Schluß danke ich dem Kariesforschungsinstitut
an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, das
das Tiermaterial stellte und die Durchführung der
Experimente in ihren Versuchsräumen ermöglichte.

.

Lebenslauf

Am 21. Juli 1944 wurde ich als Sohn von Wilhelm Jurg und Ilse Schirmer in Überlingen am Bodensee geboren.

Nach meiner Einschulung zu Ostern 1950 lebte ich von 1952 bis 1955 im evangelisch-lutherischen Kinderheim in Heidelberg - Schlierbach. Anfang 1955 erfolgte Übersiedlung nach Wiesbaden und ab 1957 besuchte ich das neusprachliche Gymnasium der Humboldt-Schule. Hier legte ich am 9.4.1965 das externe Abitur ab.

Anschließend leistete ich den auf zwei Jahre verlängerten Wehrdienst ab.

Im Sommer-Semester 1967 begann mein Studium der Zahnmedizin an der Universität in Mainz, das ich am 30.11.72 mit dem Staatsexamen abschloß.

Am 18.7.1968 ehelichte ich die Fotografenmeisterin Elke, geborene Jürgensen.

Seit dem 1.12.1972 bin ich als Stipendiat, ab 1.5.73 als Wissenschaftlicher Angestellter in der chirurgischen Poliklinik der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Mainz tätig.



